



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

MEDICINA E CHIRURGIA

**Dimetilfumarato nel trattamento della sclerosi
multipla**

remittente-ricidivante

Relatore:
Prof.ssa Simona Lattanzi

Tesi di laurea di:
Luca Piergentili

Anno Accademico 2019-2020

Al mio relatore per il costante supporto nella realizzazione della tesi.

A mia nonna, per la quale ho intrapreso questo percorso.

Alla mia famiglia, in particolare ai miei genitori, che mi hanno sostenuto e appoggiato in ogni mia scelta.

Un ringraziamento speciale ai mie amici con i quali ho condiviso tutto il mio lungo percorso universitario.

INDICE

<i>CAPITOLO 1</i>	1
INTRODUZIONE.....	1
1.1 Sclerosi multipla.....	1
1.2 Clinica.....	4
1.3 Diagnosi.....	7
1.4 Terapia.....	11
1.5 Obiettivi dello studio.....	16
<i>CAPITOLO 2</i>	17
MATERIALI E METODI.....	17
2.1 Selezione dei pazienti.....	17
2.2 Analisi statistica.....	18
<i>CAPITOLO 3</i>	19
RISULTATI.....	19
<i>CAPITOLO 4</i>	20
DISCUSSIONE.....	21
4.1 Farmacodinamica.....	21
4.2 Farmacocinetica.....	22
4.3 Effetti avversi.....	23
4.4 Tollerabilità e sicurezza.....	24
4.5 Efficacia clinica.....	25
<i>CAPITOLO 5</i>	30
CONCLUSIONE.....	30

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Sclerosi multipla

La sclerosi multipla è una patologia infiammatoria-demielinizzante a decorso cronico del sistema nervoso centrale (SNC). Viene considerata una patologia autoimmune in cui l'evento scatenante, non ancora noto, è in grado di scatenare una risposta immunitaria anomala contro gli antigeni della mielina ⁷. La malattia esordisce prevalentemente nei giovani adulti tra i 20 e 40 anni, ma può più raramente presentarsi in soggetti con età inferiore ai 16 anni o superiore ai 50. Il sesso femminile è quello generalmente più colpito con un rapporto di 2,5:1, ad eccezione della forma primariamente progressiva che colpisce entrambi i sessi con simile frequenza. L'Italia è un Paese a rischio medio-alto per lo sviluppo della SM, con un tasso di prevalenza di 50-80 casi/100mila, seppur con differenze importanti tra le varie regioni: la regione con il rischio maggiore è la Sardegna ². Si è potuto osservare come vi sia un gradiente di distribuzione geografico che correla con l'incidenza della malattia: la SM diventa più frequente passando dall'equatore a regioni situate a latitudini maggiori in entrambi gli emisferi, in altre parole aumenta il rischio con l'allontanarsi dall'equatore. I dati epidemiologici suggeriscono l'importanza di fattori sia genetici sia ambientali nell'aumento del rischio di malattia; tale ipotesi è supportata anche da altre considerazioni, come per esempio dal fatto che la SM è più frequente nel mondo occidentale e nelle aree urbane rispetto a quelle rurali ⁴. Dati provenienti da studi di linkare e di concordanza tra gemelli suggeriscono che i geni principalmente coinvolti nell'insorgenza di SM sono: geni implicati nella regolazione della risposta infiammatoria, componenti del complesso di istocompatibilità HLA, HDL-DR2, sesso femminile, età, etnia caucasica ⁴. I fattori ambientali più rilevanti sono quelli a cui si è esposti nei primi 15 anni dello sviluppo della patologia, come le

infezioni virali, quali il virus del morbillo, HTLV-1, HHV6, e soprattutto EBV, che agiscono tramite meccanismo di mimetismo molecolare determinando una risposta autoimmune umorale e cellulo-mediata demielinizzante. Altri fattori sono la latitudine, dieta e carenza di vitamina D la quale correla con il gradiente geografico e l'esposizione agli UVB, inoltre sono coinvolte le modificazioni post-genomiche (riarrangiamenti di geni, mutazioni somatiche, splicing). La sclerosi multipla si caratterizza per la presenza di molteplici lesioni del SNC, le quali si presentano in circoscritte sedi perivenulari. Queste sono principalmente presenti nella sostanza bianca dell'encefalo, in sede periventricolare caratteristicamente, ma si possono trovare anche nel midollo spinale e nella sostanza grigia e sono descritte da un grado variabile di demielinizzazione, infiammazione, edema, danno assonale e gliosi. Nelle lesioni acute è possibile vedere un certo grado di rimielinizzazione, mentre è molto più raro in quelle croniche, suggerendo che gli oligodendrociti perdono la capacità di rimielinizzazione col tempo. Infatti con il passare degli anni prevalgono processi neurodegenerativi, tra i quali spicca la perdita degli assoni. Il quadro neuropatologico è quindi caratterizzato dalla presenza di aree di demielinizzazione, denominate placche, che Macroscopicamente si presentano come aree multiple grigiastre ben circoscritte nella sostanza bianca, mentre microscopicamente è evidente un'infiammazione generante demielinizzazione. Si osservano inoltre abbondanti macrofagi schiumosi contenenti detriti mielinici, ai quali si associa un intenso infiltrato linfo-monocitario perivascolare. Si evidenzia una gliosi reattiva iniziale; col tempo il processo infiammatorio diventa quiescente e vede una riduzione dell'infiltrato con formazione di una placca inattiva, caratterizzata da una proliferazione gliotica astrocitaria riparativa. Questo tentativo di riparazione nella prima fase della malattia è più efficiente, tanto che alcuni pazienti dopo i primi deficit ritornano alla normalità, poi con l'aumento del carico lesionale e con successive perdite di funzione è sempre più parziale. Infine è presente una degenerazione neuro-assonale in una seconda fase della patologia, il danno si estende dalla mielina anche ai neuroni e agli assoni, che appaiono sezionati, e i monconi possono andare

incontro a retrazione o rigonfiamento. Nella fisiopatologia della SM si distinguono due fasi di malattia in cui prevalgono fenomeni infiammatori e neurodegenerativi. Early disease è una fase che si innesca in periferia (al di fuori del SNC), verosimilmente in circolo, con formazione di linfociti autoreattivi che, a causa di una perdita di integrità e aumento della permeabilità della BEE, arrivano nel SNC e determinano la demielinizzazione ⁷. Il processo infiammatorio che ne consegue distrugge la mielina direttamente (per contatto) e attraverso mediatori solubili pro infiammatori e neurotossici (citochine, chemochine e ROS) ⁶. L'infiammazione poi si attenua e subentrano i fenomeni riparativi. I processi importanti della prima fase, l'infiammazione e l'alterazione della BEE, sono bersagli terapeutici di immunosoppressori o immunomodulatori che in questa fase risultano è più efficaci. Successivamente sui processi demielinizzati prevalgono quelli neurodegenerativi che caratterizzano la Late disease della SM. Gli assoni degenerano a causa della perdita del supporto trofico della mielina stessa: si osserva una continua e irreversibile perdita di tessuto nervoso dovuta alla diminuzione di sostanza bianca e grigia, che clinicamente si manifesta con un importante aumento della disabilità. La depauperazione neuronale avviene tramite una degenerazioni dell'assone per via retrograda (si propaga dall'assone al corpo cellulare) o anterograda (si propaga al terminale sinaptico). Macroscopicamente è possibile avere diversi tipi di lesione: la lesione si estende con continuità dalla sostanza bianca a quella grigia, ci possono essere piccole lesioni intracorticali, lesioni subpiali e non interessano la corteccia a tutto spessore, ma si estendono anche per più di una circonvoluzione cerebrale. Le evidenze sul coinvolgimento neuronale durante la Late disease hanno permesso di capire che in questa fase la disabilità è dovuta alla somma delle due condizioni: demielinizzazione e atrofia del SNC. Quindi hanno permesso di spiegare sintomi definiti improbabili, come la demenza, a lungo considerata nei pazienti con SM come una patologia associata o reattiva. Tutto questo ha avuto ripercussioni sulla terapia; si è visto che bisogna somministrarla il prima possibile al momento della diagnosi per ritardare la neurodegenerazione. Inoltre è inutile, in fase

avanzata, eccedere con farmaci immuno-modulatori/soppressori che perdono la loro efficienza perchè l'aggressione immunitaria si è in gran parte esaurita. Il decorso clinico della patologia può assumere diverse forme:

- remittente recidivante (RR) è la forma più frequente circa 85% dei casi, questa è caratterizzata dal ripetersi di episodi clinici acuti (recidive), destinati a regredire del tutto o in parte. La successiva stabilità clinica (remissione) può essere interrotta dalla comparsa di nuovi episodi clinici
- secondariamente progressiva (SP) si sviluppa come progressione della RR. Il quadro clinico è caratterizzato da una irreversibile disabilità neurologica. In circa il 50 % dei casi questo si verifica dopo 10 anni dall'esordio della malattia. Possono comunque essere presenti ricadute sovrapposte al decorso progressivo
- primariamente progressiva (PP) è caratterizzata da una progressiva disabilità fin dall'inizio della malattia, in assenza di ricadute cliniche. Si manifesta in circa il 10% dei casi
- sindrome clinicamente isolata (CIS) è rappresentata da un singolo episodio neurologico dalla durata di almeno 24 ore
- altre forme sono rappresentate ad esempio dalla SM benigna. Questa è caratterizzata da un decorso paucisintomatico con funzionalità conservata dopo almeno 15 anni dall'esordio della malattia.

1.2 Clinica

I sintomi di esordio si presentano in maniera piuttosto variabile, con segni di interessamento mono o multifocali del SNC che può assumere forma acuta, subacuta o progressiva. I sintomi più comuni sono ⁵:

- disturbi visivi: la neurite ottica retrobulbare (NORB) è una delle manifestazioni cliniche più frequenti, sintomo di esordio di malattia nel 25% dei casi. Si presenta con una riduzione dell'acuità visiva, solitamente monolaterale, spesso associato a dolore durante i movimenti oculari e ad alterazione della vista dei colori (in particolare rosso e verde). Il rischio dell'evoluzione della NORB in sclerosi multipla è di circa il 50% dopo 10 anni, soprattutto in presenza di lesioni evidenziate alla risonanza magnetica dell'encefalo al momento dell'esordio. Tra gli altri disturbi compare la diplopia isolata oppure correlata ad una oftalmoplegia internucleare da lesione del fascicolo longitudinale mediale. Possono essere presenti disturbi campimetrici come uno scotoma centro cecale unilaterale, riduzione concentrica del campo visivo, emianopsia. Meno frequente è la presenza di nistagmo con oscillopatia.
- Disturbi motori: l'ipostenia di grado variabile, con interessamento di uno o più arti, e con contemporanea presenza di segni di coinvolgimento del sistema piramidale come ipertono spastico, iper-riflessia, clono del piede, segno di Babinski, riduzione o scomparsa dei riflessi addominali. Sono più rari i disturbi dei nervi cranici, ad esempio paralisi del nervo facciale ed emispasmo facciale.
- Disturbi della sensibilità si presentano con parestesie tipo "formicolio", sensazione di intorpidimento, ipostesia tattile, termo-dolorifica e vibratoria
- Midollo spinale: si presenta come una mielite trasversa con paraparesi, riduzione o scomparsa dei riflessi addominali, iper-riflessia osteo-tendinea, disfunzioni sfinteriche
- Coinvolgimento del tronco encefalo con nistagmo, vertigine, diplopia, oftalmoplegia internucleare
- Disturbi cerebellari come atassia del tronco e/o degli arti, dismetria, nistagmo, tremori e adiadocinesia. Frequente è l'andatura atasso-spastica, per il contemporaneo coinvolgimento

del sistema piramidale e cerebellare. È possibile avere contemporaneamente disartria, tremore intenzionale e nistagmo (triade di Charcot).

- Disturbi cognitivi si possono presentare con anomalie di attenzione, memoria a breve termine, memoria visuo-spaziale, velocità di elaborazione delle informazioni
- Fatica si manifesta con difficoltà a svolgere e a sostenere comuni attività di vita quotidiana. Questo sintomo è uno dei più frequenti e forse uno dei più invalidanti
- Urgenza minzionale, incontinenza, difficoltà di iniziare la minzione
- Stipsi
- Disturbi sessuali come riduzione libido, impotenza
- Nevralgia del trigemino, segno di Lhermitte che è suggestivo di lesione delle colonne posteriori del midollo cervicale: consiste in una sensazione di scossa elettrica quando si chiede al paziente di flettere bruscamente in avanti la testa sul tronco
- Spasmi dolorosi degli arti
- Alterazione del tono dell'umore, soprattutto depressione, a volte euforia e disinibizione

La descrizione di quanto la malattia influisce sulla qualità di vita del paziente può essere evidenziata in termini di impairment (insieme dei deficit neurologici prodotti dalla malattia); disability (le limitazioni del paziente nelle attività della vita quotidiana) e handicap (le limitazioni nelle attività sociali e lavorative). Attualmente questa valutazione si effettua tramite una serie di scale cliniche fra le quali la più utilizzata è la scala EDSS (Expanded Disability Status Scale).

EDSS da 1 a 3,5	Il paziente è pienamente deambulante, pur avendo deficit neurologici evidenti in diversi settori (motorio, sensitivo, cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve o moderato, non interferenti sulla sua autonomia
EDSS = 4	Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza sosta per circa 500 metri
EDSS = 4,5	Paziente autonomo, con minime limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza sosta e senza aiuto per circa 300 metri
EDSS = 5	Paziente non del tutto autonomo, con modesta limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto per circa 200 metri
EDSS = 5,5	Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto per circa 100 metri
EDSS = 6	Il paziente necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone) per percorrere 100 metri senza fermarsi
EDSS = 6,5	Il paziente necessita di assistenza bilaterale costante per camminare 20 metri senza fermarsi
EDSS = 7	Il paziente non è in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, ed è per lo più confinato sulla sedia a rotelle
EDSS 00 7,5	Il paziente può solo muovere qualche passo. È obbligato all'uso della sedia a rotelle e può avere bisogno per trasferirsi dalla stessa
EDSS = 8	Il paziente è obbligato al letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. Di solito ha un uso efficiente di uno o di entrambi gli arti superiori
EDSS = 8,5	Il paziente è essenzialmente obbligato al letto. Mantiene alcune funzioni di autoassistenza con l'uso discretamente efficace di uno od entrambi gli arti superiori
EDSS = 9	Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato
EDSS = 9,5	Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente
EDSS = 10	Morte dovuta alla patologia

1.3 Diagnosi

La diagnosi di SM è basata sull'integrazione di dati clinici, imaging e laboratorio. Per essa occorre definire mediante criteri clinici e strumentali i seguenti principi generali ⁵:

- La disseminazione spaziale (DIS), ovvero la compresenza di lesioni in più distretti del SNC

- La disseminazione temporale (DIT) ovvero la contestuale presenza di lesioni attive e di lesioni non attive; per esempio nell'imaging le lesioni attive sono Gadolinio positive captando mezzo di contrasto, le lesioni non attive sono Gadolinio negative.
- L'esclusione di altre condizioni neurologiche

Nel 2017 sono stati modificati i criteri diagnostici con l'obiettivo di fare la diagnosi il prima possibile e di somministrare subito la terapia; i principi che hanno guidato i clinici nella stesura dei nuovi criteri sono:

- Rapidità: nella diagnosi e quindi nel trattamento precoce
 - Semplicità: la dimostrazione della disseminazione spaziale DIS e temporale DIT delle lesioni del SNC alla RMN è stata semplificata

<p>Criteri RM di McDonald 2010 per la dimostrazione di disseminazione nello spazio (DIS)</p> <p>DIS dimostrata dalla presenza di > o uguale 1 lesioni in T2 in almeno 2 delle seguenti 4 aree del SNC</p> <p>Periventricolare</p> <p>Iuxtacorticale</p> <p>Infratentoriale</p> <p>Midollo spinale</p>
--

Tab.

<p>Criteri RM di McDonald 2010 per la dimostrazione di disseminazione nel tempo (DIT)</p> <p>DIT dimostrata da:</p> <p>Nuova lesione in T2 e/o lesione/i captante/i gadolinio alla RM di controllo, rispetto all'esame eseguito al basale, indipendentemente dal tempo della sua esecuzione</p> <p>Presenza contemporanea, in qualsiasi momento, di lesioni asintomatiche captanti e non captanti gadolinio</p>

Criteria di McDonald 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla	
Presentazione clinica	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi
Più di 2 attacchi; evidenza clinica obiettiva > o uguale a 2 lesioni oppure evidenza clinica obiettiva di 1 lesione con chiara evidenza anamnestica di 1 precedente attacco	Nessun dato aggiuntivo necessario, sono sufficienti i dati clinici
Più di 2 attacchi; evidenza clinica obiettiva di 1 lesione	DIS oppure ulteriore attacco clinico che interessa una diversa sede del SNC
1 attacco; evidenza clinica obiettiva di > o uguale a 2 lesioni	DIT oppure necessario un secondo attacco clinico
1 attacco; evidenza clinica obiettiva di 1 lesione (sindrome clinicamente isolata)	DIS e DIT oppure necessario un secondo attacco clinico

Nel dettaglio gli strumenti dell'iter diagnostico sono:

- Esami ematologici, nell'ambito di un corretta diagnosi differenziale (vasculiti, malattie reumatologiche, infettive ecc)
- RM encefalo e midollo spinale con mdc, necessaria per la diagnosi differenziale con altre patologie del SNC e la dimostrazione di DIS e DIT delle lesioni. La RM mette in evidenza in T2 e in Flair lesioni iper-intense, captanti o non captanti il Gadolinio. Nel dettaglio le lesioni presentano distribuzione asimmetrica, isolata o confluyente, sono ovoidali, localizzate a livello periventricolare con distribuzione ortogonale perivenulare (vene midollari)
- Esame del liquor cefalo rachidiano (LCR), effettuato al fine di escludere altre patologie infettive o infiammatorie, documentare la sintesi intratecale di immunoglobuline (evidenziabile con l'aumento dell'indice di Link che esprime il rapporto fra Ig liquorali e sieriche) e la presenza di bande oligoclonali (quando presenti nel liquor, ma non nel siero). Nei criteri del 2010 questi dati non forniscono un contributo nella dimostrazione di disseminazione spaziale o temporale, nella revisione del 2017 tornano ad avere un ruolo ai fini diagnostici. In sintesi l'esame de liquor serve come supporto alla diagnosi, per interpretare il dato positivo o negativo come indicatore prognostico, per escludere altre diagnosi.

- Potenziali evocati, soprattutto quelli visivi possono mostrare un aumento della latenza di P100 indipendentemente dal verificarsi di una NORB.

La maggior parte dei pazienti con SM sviluppa una progressiva disabilità neurologica, tanto che a 15 anni dall'esordio circa 80% di essi presenta limitazione funzionali.

	Fattori prognostici negativi	Fattori prognostici positivi
Dati clinici	Esordio multifocale Maschio, età avanzata Coinvolgimento piramidale, cerebellare Ricadute cliniche nel primo anno Incompleto recupero al primo episodio clinico Disturbi cognitivi all'esordio	Femmina, giovane età Esordio monolocale Neurite ottica Lungo intervallo tra esordio e prima ricaduta Recupero completo
Risonanza magnetica	RM alterata (> o uguale a 1 lesione) Lesioni captanti gadolinio Elevato carico lesionale all'esordio Lesioni midollari Numero di criteri MRI di Barkhof soddisfatti	RM negativa all'esordio Basso carico lesionale all'esordio
Dati di laboratorio	Bande oligoclonali positive	Bande oligoclonali negative

La diagnosi differenziale ⁹ è supportata in maniera significativa da sensibili marcatori biologici, quali RM encefalica e/o midollare, analisi del LCR e, in alcuni casi, potenziali evocati ed esami sierologici. Un primo attacco di SM può essere difficile da distinguere dall'encefalomielite acuta disseminata. Quest'ultima si manifesta dopo un'infezione o vaccinazione e insorge di solito nei bambini. Tuttavia, una netta distinzione tra le due condizioni non è sempre possibile. Alcune infezioni possono mimare la SM, un esempio è rappresentato dalla malattia di Lyme, causata da un'infezione da *Borrelia burgdorferi*. Questa può causare paraparesi spastica, segni cerebellari e deficit dei nervi cranici. Poiché in questa malattia sono presenti lesioni cerebrali alla RM e alterazioni del LCR, la sua diagnosi deve basarsi sulla presenza di un'eventuale sintomatologia acuta neurologica, di eritema cronico

migrante e della dimostrazione di elevati titoli anticorpali verso la *Borrelia* sia nel siero che nel LCR. Nei soggetti immunocompromessi bisogna sempre considerare la possibilità di una leucoencefalopatia multifocale progressiva. Un certo numero di malattie autoimmuni si manifesta con sintomatologia a carico del SNC e con lesioni della sostanza bianca alla RM; tra queste ricordiamo il lupus eritematoso sistemico, la poliartrite nodosa, la sindrome di Sjögren, la malattia di Behçet, la sclerodermia, la connettivite mista, la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e la sarcoidosi. Tuttavia di solito queste condizioni si manifestano con segni/sintomi al di fuori del SNC. Nei casi dubbi, la diagnosi può essere facilitata dalla ricerca di anticorpi sierici e da biopsia linfonodale o cutanea. Le sindromi paraneoplastiche cerebellari possono porre dei dubbi diagnostici soprattutto nei pazienti più anziani. Tuttavia la presenza di anticorpi sierici anti-cellule del Purkinjje facilita la diagnosi. Nei casi di RM con coinvolgimento esclusivo del midollo spinale, la degenerazione combinata subacuta midollare deve essere esclusa attraverso dosaggio dei livelli sierici di vitamina B12, le atassie spino cerebellari ereditarie, la paraparesi spastica ereditaria e la sclerosi laterale primaria sono altresì difficili da distinguere dalla SM, soprattutto in caso di negatività della RM e del LCR. Una sindrome recidivante-remittente può essere presente anche nel caso di ictus, malformazioni arterovenose, neoplasie cerebrali, neoplasie midollari e cisti aracnoidee. In tutti questi casi la RM cerebrale è spesso diagnostica.

1.4 Terapia

La terapia può essere divisa in tre categorie: terapia degli attacchi acuti, “disease-modifying treatments”(DMT) volti a modificare l’evoluzione della malattia, e terapie sintomatiche. Nella terapia degli attacchi acuti gli steroidi sono in grado di ridurre la durata e la gravità delle manifestazioni cliniche, esercitando una potente azione antiinfiammatoria e ristabiliscono l’integrità della BEE. Gli steroidi per via endovenosa ad alto dosaggio (metilprednisolone 1mg/die per 3-5 giorni) rappresentano la scelta di elezione in caso di attacco acuto. Questo

approccio può essere facoltativamente seguito da una terapia steroidea orale (prednisone 60-80 mg/die per 15 giorni), con graduale riduzione del dosaggio fino a sospensione. I DMT sono farmaci che riducono il tasso di ricadute, hanno effetti positivi sulle RM riducendo la formazione di nuove lesioni, e possono ritardare la progressione della disabilità. I farmaci di prima linea sono soprattutto gli immunomodulatori, i quali sono meno efficaci ma più sicuri. Possono essere somministrati a tutti i pazienti e sono indicati in quelli con forme lievi di malattia ⁵. Gli interferoni-beta (IFN- β) e il glatiramer acetato (GA) sono considerati i farmaci di prima linea per la SMRR. il GA consiste in una miscela di 4 amminoacidi: glutamina lisina, alanina e tiroxina, che simulano la composizione di una proteina della mielina. Si ipotizza che il Glatiramer richiami, per la sua somiglianza con la mielina, le cellule del sistema immunitario, ingannandole e distogliendole dal danneggiare il SNC. Viene somministrato sottocute quotidianamente al dosaggio di 20 mcg, la sua azione si esplica sui linfociti TH2, che attraversano la BEE e aumentano la secrezione di IL immunosoppressive riducendo l'attività infiammatoria. Gli effetti del IFN- β possono essere dovuti alla sua azione anti-proliferativa, all'inibizione della sintesi di IL e metalloproteasi, alla diminuzione della produzione di citochine infiammatorie, alla riduzione della permeabilità della BEE o alla limitazione del traffico di linfociti TH1 nel SNC. L'IFN- β può essere somministrato al dosaggio di 30 mcg per via intramuscolare 1 volta a settimana oppure 22 mcg o 44 mcg per via sottocutanea 3 volte a settimana. La dose di IFN- β è 250 mcg per via s.c a giorni alterni. I suoi principali effetti collaterali sono la sindrome simil-influenzale, soprattutto nelle prime settimane dall'inizio del trattamento, la reazione nel sito di iniezione(arrossamento, gonfiore, raramente necrosi cutanea) e le alterazioni degli esami di laboratorio (trombocitopenia, anemia, leucopenia, aumento enzimi epatici, alterazioni tiroidee). Si possono sviluppare anticorpi neutralizzanti tipicamente tra 6 e 18 mesi dall'inizio del trattamento. Il più comune effetto collaterale del GA è una reazione nel sito di iniezione, con arrossamento, indurimento e lipoatrofia. Possono verificarsi arrossamento del volto, dispnea, palpitazioni e agitazione,

queste reazioni si risolvono spontaneamente senza sequele. Altri farmaci di prima linea, approvati nel 2014, sono la Teriflunomide e il Dimetilfumarato. Non presentano grandi effetti collaterali, ma bisogna prescrivere esami del sangue ogni 3 mesi poiché possono causare alterazione della funzione epatica e linfopenia. I farmaci di seconda linea sono soprattutto immunosoppressori, sono molto più efficaci ma meno sicuri per gli effetti collaterali. Vengono indicati in caso di forme molto attive, forme aggressive di malattia e in chi non ha risposto alla terapia di prima linea^{3,8}. Il Mitoxantrone è un farmaco off-label per la SM ad azione immunosoppressiva/immunomodulante che è efficace nelle forme aggressive, ma non è utilizzabile per lunghi periodi a causa della sua cardiotossicità irreversibile e correlazione con la leucemia. Il Natalizumab (Tysabri) è un anticorpo monoclonale che limita la migrazione dei linfociti dal sangue al SNC bloccando il legame tra integrine del linfocita e la molecole di adesione endoteliale (legame fra integrina $\alpha 4$ e la molecola di adesione VCAM-1). Viene somministrato ogni 28 giorni (300mg fl ev), gli effetti collaterali sono correlati con la presenza del JC virus, un patogeno commensale, e alla durata della terapia (più di 2 anni): all'aumentare del numero di somministrazioni si può sviluppare in un paziente JCV-positivo la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Un altro farmaco è il Fingolimod (Gylenya), un analogo strutturale della sfingosina che induce i linfociti a rimanere nei linfonodi impedendogli di migrare nel SNC attraverso un legame specifico al recettore S1P (sfingosina-1-fosfato) sulla loro superficie. Si somministra per via orale 1-2 volte/die (cp di 0,5 mg). Alla prima somministrazione può dare bradicardia, BAV, pertanto la prima dose per os va somministrata in ospedale con monitoraggio di PA e FC (ed eventuale ECG) per 6 ore in continuo. Altri effetti collaterali comprendono edema maculare, linfopenia, alterazioni della funzionalità epatica. L'Alemtuzumab (Lemtrada) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD52. Il CD52 è espresso sui linfociti B e T; meno sui monociti, macrofagi e NK; quasi assente sulle plasmacellule, neutrofili. L'azione si esplica con una deplezione importante dei linfociti circolanti, con il ripristino entro 6 mesi della popolazione dei linfociti B, un più

graduale recupero della popolazione dei T. si somministra la prima volta per 5 giorni consecutivi (12mg-die) e, una secondariamente, dopo 1 anno per 3 giorni consecutivi (stessa dose). In teoria non si dovrebbe somministrare più nell'arco della vita, ma è ancora troppo nuovo per affermarlo. Gli effetti collaterali comprendono. Infezioni opportunistiche (HSV, VZV, CMV, TBC, Listeria, Criptococco ecc) e, a lungo termine, patologie autoimmuni come tiroidite, porpora trombotica autoimmune, nefropatie. Nei 4 anni successivi alla somministrazione occorre monitorare emocromo, funzionalità epatica, funzionalità renale ed esame urine. Ogni 3 mesi è necessario studiare la funzionalità tiroidea e dosare gli anticorpi anti-tiroide. Ulteriore farmaco è l'Ocrelizumanb (Ocrevus), un anticorpo monoclonale anti-CD20 che si lega selettivamente alle cellule B esprimenti questa glicoproteina determinandone una deplezione selettiva. Si effettuano 2 somministrazioni ev all'anno, 600mg come dose iniziale e poi due diverse infusioni endovenose: una prima da 300mg, seguita da un'infusione da 300mg dopo 2 settimane. Successivamente si passa ad una somministrazione mediante singola infusione. Gli effetti collaterali includono reazioni correlate all'infusione, infezioni opportunistiche, riduzione dei livelli ematici di igM e igG. Questo farmaco è indicato nella SM-RR che non risponde alla terapia di prima linea e nella SM-PP. La Cladribina (Mavenclad) è un immunosoppressore che agisce sui linfociti T e B. Il farmaco è un analogo nucleotidico della deossiadenosina, il meccanismo d'azione principale è quello di indurre l'apoptosi tramite interazione diretta e indiretta sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Viene somministrato per via orale al tempo zero e dopo 1 anno in base alla conta linfocitaria, 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni. ogni ciclo di trattamento consiste in 2 settimane, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10mg o 20 mg come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo. Il farmaco può causare linfopenia, neutropenia e infezioni opportunistiche, per questo si deve effettuare la conta linfocitaria 2 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento ogni anno di terapia in atto. I farmaci DMT non agiscono

sui sintomi riportati quotidianamente come fatica, spasticità, depressione, deficit cognitivi ecc, per cui è giustificato il ricorso a terapia sintomatica ¹⁰. I farmaci più utilizzati per alleviare la fatica sono il Modafanil e l'Amantadina. Per i disturbi della deambulazione è risultato efficace la Dafampridina, un bloccante dei canali del potassio ad ampio spettro, che aumenta la conduzione attraverso gli assoni demielinizzati. Il trattamento della spasticità deve iniziare o almeno includere una terapia fisica. I farmaci di prima linea sono Baclofen e Tizanidina. Altri agenti efficaci sono la tossina botulinica, il Diazepam e Gabapentin. Il dolore solitamente migliora con anticonvulsivanti e antidepressivi, mentre per alcuni pazienti sono necessari gli oppioidi. Per quanto riguarda i disturbi cognitivi, non vi sono al momento trattamenti efficaci. Nell'iperattività del muscolo detrusore della vescica si usano anticolinergici come Oxibutina, mentre quando il problema principale è lo svuotamento vescicale si usano gli alfa-litici, tra cui Terazosina e Doxazina, che agiscono favorendo il rilasciamento e apertura del collo vescicale ¹⁰. Il problema della SM in gravidanza è significativo perché questa malattia colpisce soprattutto donne giovani. In gravidanza si tende a non dare farmaci, ma se c'è necessità si somministra il Glatiramer acetato. Se una donna con SM vuole rimanere incinta bisogna osservare l'andamento di malattia nell'ultimo anno. In passato sono stati aperti 3 filoni di ricerca che riguardavano l'utilizzo delle cellule staminali nella terapia della SM. Il primo studia la potenzialità delle cellule staminali neurali, il secondo delle staminali mesenchimali (estratte dal midollo osseo) e il terzo delle staminali ematopoietiche. Le cellule staminali possono essere stimulate in laboratorio a crescere, proliferare e differenziarsi. Raggiunta una quantità sufficiente, per il successo della procedura terapeutica, possono essere trapiantate nel paziente con un'iniezione endovena, intratecale o intraparenchimale. Esse potrebbero avere un effetto neuroprotettivo, utilizzandole come fonte di nuova mielina per rallentare, o addirittura bloccare, la perdita degli assoni e inoltre potrebbero avere un effetto immunosoppressore e rimielinizzante.

1.5 Obiettivi dello studio

L'obiettivo di questa tesi di laurea è quello di valutare il profilo clinico del DIMETILFUMARATO. L'efficacia del DMF è già accertata da diversi studi clinici, precedentemente descritti, tuttavia i parametri di sicurezza, tollerabilità e di reazioni avverse non sono stati ancora pienamente studiati su una valutazione a lungo termine, pertanto è un aspetto necessario da determinare. Il focus della tesi è quello di valutare il tasso di ricadute cliniche, attività radiologica, progressione EDSS e stato NEDA-3 a 12 mesi dall'inizio della terapia.

CAPITOLO 2

MATERIALI E METODI

2.1 Selezione dei pazienti

Sono stati analizzati i dati di pazienti con diagnosi di SM-RR in trattamento con Dimetilfumarato (240 mg due volte al giorno) e facenti riferimento al Centro di Sclerosi Multipla dell'Università Politecnica delle Marche (Ancona, Italia). Lo studio ha incluso solo i pazienti con ≥ 6 mesi di trattamento con DMF e i dati clinici sono stati acquisiti da referti medici. Le valutazioni cliniche sono state eseguite almeno ogni 6 mesi, prendendo come riferimento i dati relativi a recidive cliniche, tossicità del farmaco, esame neurologico standardizzato e valutazione del punteggio EDSS. Una recidiva clinica è stata definita come la comparsa di una nuova sintomatologia neurologica obiettivabile o di un suo peggioramento, comparsa ≥ 30 giorni da una precedente ricaduta e con durata di almeno 24 ore non associata a febbre o infezioni. L'aggravamento della disabilità è stata definita come un incremento del valore della scala EDSS di $\geq 1,5$ punti (se il punteggio EDSS basale era 0), di ≥ 1 punto (se il punteggio EDSS basale era di < 5.5), o di ≥ 0.5 punti (se il punteggio EDSS basale era ≥ 5.5). La progressione del carico radiologico è stato descritto come la comparsa di ≥ 1 lesioni captante Gadolinio in immagini RM T1-pesata post-contrasto o la comparsa di ≥ 1 nuove lesioni iperintense in sequenze T2 pesate. Non sono stati prese in considerazione eventuali aumenti delle dimensioni di lesioni T2 iperintese preesistenti, a causa della loro scarsa affidabilità come misurazione in ambito clinico di routine. La percentuale di pazienti che hanno mantenuto lo stadio NEDA-3 a 12 mesi dall'inizio della terapia. NEDA-3 è una misura composita dell'attività di malattia definita a livello clinico e sotto-clinico da:

- Assenza di qualsiasi recidiva clinica
- Assenza di progressione della disabilità confermata sulla scala EDSS

- Assenza di attività di malattia alla Risonanza Magnetica, definita dall'assenza di lesioni captanti il Gadolinio sulle sequenze T1 e dall'assenza di nuove lesioni su sequenze pesate in T2

2.2 Analisi statistica

Le caratteristiche del paziente come età, sesso, punteggio EDSS, ricadute annue ad inizio terapia, eventuali terapie precedenti, numero di ricadute ed RM effettuate nell'anno precedente all'assunzione del DMF, sono state raccolte al basale. Successivamente abbiamo registrato la comparsa di nuove ricadute annue durante il trattamento, la progressione delle disabilità, la comparsa di nuove lesioni T2-pesate e/o GD+, il verificarsi di effetti avversi (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, flushing, linfopenia) e l'eventuale motivo di interruzione della terapia. Per il confronto dei dati sono stati utilizzati il test T-Student, il test Mann-Whitney e il test Chi-quadrato nel modo più appropriato. Tutti i valori di p a due code <0.05 sono stati considerati significativi e la loro analisi è stata eseguita tramite STATA/IC 13.1 (StataCorp LP, Texas, USA). I valori sono stati rappresentati come media o mediana per variabili continue e come numero percentuale per variabili categoriali.

CAPITOLO 3

RISULTATI

I pazienti inclusi nello studio sono stati 65, di cui 38 (58.4%) erano di sesso femminile e 27 (41.6%) di sesso maschile. L'età media e la durata media della malattia sono state rispettivamente di 43,3 anni (intervallo 21-66) e di 15 anni (intervallo 2-30). Il punteggio EDSS medio era di 2,1 (intervallo 0-6). La RMN cerebrale e spinale al basale ha documentato la presenza di lesioni nelle sequenze T2-pesate nel 49.2% dei pazienti e lesioni captanti contrasto nel 18.46%. Tra i pazienti inclusi, 15 (22.7%) non avevano mai assunto precedente terapia, mentre i restanti avevano sostituito il precedente farmaco. Le ragioni principali per la sostituzione del farmaco sono risultate la pianificazione di una gravidanza in 9 (17.6%) casi, inefficacia del trattamento in 13 (25.5%) e scarsa tollerabilità in 29 (56.9%). A 12 mesi dall'inizio del trattamento, 9 (13.8%) pazienti hanno sospeso il DMF, di cui il 33.3% a causa della comparsa di linfopenia, il 44.4% per effetti avversi gastrointestinali, l'11.1% per cefalea, l'11.2% per inefficacia del farmaco. Sono stati riportati effetti avversi in 37 (59.6%) pazienti, di cui vomito in 7 (18.9%), diarrea in 8 (21.6%), dolore addominale in 15 (40.5%), flushing in 15 (40.5%) e si è rilevato più comune tra le donne. Dolore addominale e flushing sono risultati inversamente correlati all'età dei pazienti. Il 29.7% dei pazienti hanno presentato linfopenia, frequentemente linfopenia di grado I, e solamente il 13.3% ha mostrato un aumento del valore delle transaminasi epatiche. Durante il follow-up 9 pazienti (13.8%) hanno presentato almeno una ricaduta clinica di malattia; l'attività clinica di malattia è risultata correlata inversamente all'età e positivamente correlata al punteggio EDSS iniziale ed alla presenza e numero di ricadute nell'anno precedente l'inizio del farmaco. Il 23% dei pazienti ha presentato attività radiologica di malattia, definita come la comparsa di nuove lesioni nelle sequenze T2 o captanti gadolinio rispetto alla scansione RM basale. I pazienti che hanno avuto un incremento della disabilità sono stati 2 (3.07). Tra i pazienti che hanno

continuato la terapia con dimetilfumarato, il NEDA-3 a 12 mesi è stato raggiunto nel 73.2% de i casi.

Caratteristiche basali	Totale pazienti 65
Femmine	38 (58,4%)
Maschi	27 (41,6%)
Età	43,3 (intervallo 21-66)
Durata malattia	15 (intervallo 2-30)
EDSS basale	2,1 (intervallo 0-6)
Ricadute cliniche anno precedente	16 (24,6%)
RM positiva anno precedente DMF	34 (52,3%)
Naive	15 (22,1%)
Switch	50 (76,9%)

Reazioni avverse	Totale 37
Vomito	7 (18,9%)
Dolore addominale	15 (40,5%)
Diarrea	8 (21,6%)
Linfopenia	11 (29,7%)
Flushing	15 (40,5%)
Incremento transaminasi	5 (13,5%)

Motivo sospensione	Numero pazienti
Totale	9 (13,8%)
Linfopenia	3 (33,3%)
Cefalea	1 (11,1%)
Disturbi gastrointestinali	4 (44,4%)
Inefficacia	1 (11,1%)

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

4.1 Farmacodinamica

Il Dimetilfumarato è un agente antineoplastico e un immunomodulatore. Gli studi indicano che le risposte farmacodinamiche risultano principalmente mediate attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare eritroide 2-correlato (Nrf2). Nrf2 è espresso in tutte le cellule del corpo, inclusi neuroni, astrociti, microglia e cellule immunitarie. In vitro il trattamento con Dimetilfumarato ha determinato un cambiamento nel residuo di cisteina 151 nella proteina keap1, la quale è l'inibitore di Nrf2. Questo ha portato alla dissociazione di keap1 da Nrf2, attivandolo e aumentando la trascrizione di fattori antiinfiammatori e antiossidanti tra i quali NADPH (H), AKR1B10 e NQO-1. Tuttavia, studi che hanno usato topi Nrf2 knockout, hanno provato che non tutta l'attività immuno-modulatoria del DMF dipende da questa via. DMF, ma non il Monometilfumarato(MMF), interagisce con la cisteina di diverse proteine coinvolte nella via del fattore nucleare NF-kB, come inkB chinasi beta, bloccando la traslocazione di p65 e p52. Uno dei principali obiettivi del DMF è la chinasi C theta, la quale è espressa nelle cellule T dove è responsabile del legame tra il recettore delle cellule T e il co-stimolatore CD28. Bloccando il residuo di cisteina nella proteina chinasi C theta, inibisce la secrezione di IL-2 da parte delle cellule T attivate, in tal modo viene inibita la produzione di molecole pro-infiammatorie come IL-6, interferone gamma, proteine infiammatorie macrofagiche ¹¹. Un altro fattore coinvolto è il recettore dell'acido idrossicarbossilico 2 (HCAR2). È espresso nelle cellule immunitarie come macrofagi, microglia, neutrofili e cellule dendritiche, ma non nei linfociti. HCAR2 ha un effetto anti-infiammatorio attraverso l'inibizione della trascrizione di NF-kB. Inoltre la sua attivazione determina l'induzione dell'apoptosi, riducendo la concentrazione di adenosina monofosfato

ciclico, in modo da determinare una modifica post-traduzione delle proteine della famiglia di Bcl-2 e reclutando monociti / macrofagi ¹¹. DMF causa anche una deplezione del glutatione circolante attraverso il legame con le sue cisteine libere, formando glutatione coniugato. La deplezione di GSH potrebbe essere correlato alle proprietà immunosoppressive e antinfiammatorie della DMF in quanto inducono la proteina anti-infiammatoria eme ossigenasi 1 (HO-1) riducendo la secrezione di citochine pro-infiammatoria. Inoltre DMF può indurre il riciclo di GSH attraverso la riduzione della glutatione reduttasi (GSR) che catalizza la riduzione della glutatione disolfuro (GSSG) a GSH utilizzando NADPH. L'aumento del GSH è importante perché determina un effetto neuroprotettivo e rende le cellule resistenti allo stress ossidativo. DMF e MMF interagiscono anche con i residui di cisteina dell'enzima gliceraldeide 3 fosfato deidrogenasi (GAPDH), sia in vitro che in vivo. Di conseguenza, il GAPDH viene inattivato, ciò provoca l'inibizione della glicolisi aerobica nelle cellule mieloidi e linfoidi inibendone la proliferazione e la produzione di citochine.

4.2 Farmacocinetica

Somministrato per via orale, il Dimetilfumarato subisce una rapida idrolisi mediata da esterasi e viene convertito in Monometilfumarata, il suo metabolita principale, anch'esso attivo. Il Dimetilfumarato non è quantificabile nel plasma a seguito di somministrazione orale di DMF. Pertanto, tutte le analisi farmacocinetiche relative sono state effettuate con concentrazioni plasmatiche di MMF. Il T_{max} del MMF è compreso fra 2 e 2,5 ore. Poiché le capsule gastroresistenti contengono micro compresse, che sono protette da un rivestimento enterico, l'assorbimento non inizia fino a quando queste non lasciano lo stomaco (circa meno di 1 ora) per cui il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione del DMF ¹². Tuttavia deve essere assunto con il cibo a causa della migliore tollerabilità relativamente al rossore o agli eventi avversi gastrointestinali. Il volume di distribuzione dopo la somministrazione orale di 240mg varia tra 60L e 90L. il legame del MMF alle proteine

plasmatiche umane è in genere compreso tra il 27% e il 40%. Il farmaco viene ampiamente metabolizzato con meno dello 0,1% della dose escreto nelle urine come DMF non modificato. Viene inizialmente metabolizzato dalle esterasi, che sono ubiquitarie nell'apparato gastrointestinale, nel sangue e nei tessuti, prima di raggiungere la circolazione sistemica. Un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza coinvolgere il sistema citocromo P450. L'esalazione di CO₂ è la principale via di eliminazione del DMF e rappresenta il 60% della dose. L'eliminazione renale e fecale sono vie di eliminazione secondarie, e rappresentano rispettivamente il 15,5% e lo 0,9% della dose. L'emivita terminale del MMF è breve (circa 1 ora) e nessuna quantità circolante è presente a 24 ore nella maggiore parte dei soggetti. L'accumulo del farmaco progenitore o del MMF non avviene con dosi multiple di DMF al regime terapeutico. Poiché la via renale è una via secondaria di eliminazione non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione renale, così non è stata valutata nei soggetti con compromissione epatica poiché non è coinvolto il sistema del CYP450¹².

4.3 Effetti avversi

Le reazioni avverse più frequenti sono il rossore e gli eventi gastrointestinali (diarrea, nausea, dolore addominale). Questi tendono a insorgere agli inizi della terapia, soprattutto durante il primo mese. Il flushing in genere è descritto come rossore o vampate di calore, ma può includere anche prurito e sensazione di bruciore. Nei primi sei mesi di terapia vi è la possibilità di un'alterazione della funzionalità epatica. Con l'utilizzo di DMF sono stati segnalati anche casi di infezioni da herpes zoster e manifestazione di linfocitopenia, con maggiore frequenza linfopenia di grado 2 e 3. Tuttavia diversi studi hanno verificato un aumento del rapporto delle cellule T CD4⁺/ TCD8⁺ dopo il trattamento, indicando una perdita preferenziale delle cellule T CD8⁺. Inoltre, il numero delle cellule CD8⁺, linfociti e cellule B è stato indicato come predittore della risposta al trattamento. Poiché si ritiene che i

CD8+ contribuiscano alla difesa contro il JC virus, è stato suggerito che una loro riduzione sostenuta potrebbe essere un fattore di rischio per la PML. Il DMF riduce il numero delle cellule T CD4 e CD8 di memoria, cellule B di memoria dopo 12 mesi di terapia. Inoltre il DMF, ma non MMF, può indurre un'apoptosi dose-dipendente e tempo-dipendente delle cellule T, regolando l'espressione di Bcl-2 ed è stato rilevato un effetto preferenziale nei confronti degli T CD8+ rispetto alle T CD4+.

4.4 Tollerabilità e sicurezza

Il DMF viene assunto per via orale, la dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno, dopo 7 giorni, la dose deve essere aumentata a quella di mantenimento raccomandata di 240 mg due volte al giorno. Il paziente può prendere la dose dimenticata solo rispettando un intervallo di 4 ore tra le dosi, in caso contrario, deve attendere la dose successiva programmata. La riduzione temporanea della dose a 120mg due volte al giorno può ridurre l'insorgenza del flushing e di reazioni avverse gastrointestinali, successivamente entro 1 mese deve essere ripresa la dose di mantenimento raccomandata. La capsula va ingerita intera, non deve essere schiacciata, divisa, disciolta e/o masticata dato che il rivestimento delle micro compresse previene gli effetti irritanti sull'intestino. Controindicazione è l'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Una valutazione della funzionalità renale è raccomandata prima dell'inizio della terapia, dopo 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6-12 mesi. Si raccomanda di valutare i livelli sierici delle amino transferasi e della bilirubina totale prima di iniziare e durante l'assunzione. Si esegue un emocromo completo aggiornato, compresi i linfociti, qualora si riscontri una conta linfocitaria al di sotto del range normale, deve essere condotta un'attenta valutazione delle possibili cause prima di iniziare la terapia. Nei pazienti con conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9$ che persistono per oltre 6 mesi si potrebbe prendere in considerazione l'interruzione della terapia. Prima dell'inizio della terapia è necessario avere una RM basale (solitamente entro 3 mesi) da usare come riferimento. In caso di sospetto clinico di PML è

obbligatorio eseguire immediatamente una RM a fini diagnostici. La PML può verificarsi soltanto in presenza di un'infezione da JCV, ma va tenuto presente che, un test per la presenza di anticorpi anti-JCV negativo, possa non essere veritiero in caso di linfopenia. Al primo segno o sintomo indicativo di PML, il DMF deve essere sospeso, ma questi possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. Le manifestazioni comprendono debolezza progressiva di un lato del corpo o scarsa ordinazione degli arti, disturbi della vista e alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento che provocano confusione e cambiamenti della personalità. Il farmaco è utilizzato durante la gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive appropriate. Durante il trattamento è consigliato evitare l'utilizzo concomitante di altri derivati dell'acido fumarico (topici e sistemici). Un' associazione con medicinali nefrotossici (amino glicosidi, diuretici, FANS, litio) può aumentare potenziali reazioni avverse renale, il consumo di bevande alcoliche deve essere evitato entro 1 ora dall'assunzione, in quanto l'alcol può provocare un aumento della frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali.

4.5 Efficacia clinica

L'efficacia del DMF, nel trattamento della RRMS negli adulti, è stata già valutata in due studi clinici: DEFINE e CONFRIM. DEFINE è uno studio globale di Fase III, della durata di due anni, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, di confronto tra i dosaggi, che ha coinvolto 1.200 pazienti con SMRR presso 198 centri in 28 Paesi. Lo studio ha messo a confronto Dimetilfumarato (240 mg, BID o TID) con il placebo. L'obiettivo primario era stabilire se Dimetilfumarato fosse efficace nel ridurre la percentuale di pazienti recidivanti a due anni. Gli endpoint secondari includevano la riduzione del numero di lesioni nuove o di recente estensione iper-intense in T2 e di lesioni captanti gadolinio (Gd+) alla RM, la riduzione dell'ARR e la riduzione della progressione della disabilità secondo l'EDSS. Sono

state inoltre valutate la sicurezza e la tollerabilità Del DMF. La percentuale di pazienti che hanno avuto una ricaduta entro 2 anni di trattamento è diminuita significativamente rispetto al placebo (46%). CONFIRM è stato uno studio clinico globale, placebo-controllato, basato su 1430 soggetti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente per determinare l'efficacia e la sicurezza della dose da 240 mg del farmaco DMF, somministrato due (BID) o tre (TID) volte al giorno. Lo studio comprendeva il Glatiramer acetato (GA; iniezione sottocutanea giornaliera da 20 mg) come comparatore di riferimento. Entrambe i trattamenti attivi sono stati comparati con placebo. Il MSF ha soddisfatto l'endpoint primario dello studio CONFIRM con la significativa riduzione del tasso annuale di recidiva (ARR) del 44% con somministrazione BID e del 51% con somministrazione TID ($p < 0,0001$ per entrambe) rispetto al placebo a due anni. Il GA ha ridotto il tasso di recidiva del 29% ($p = 0,0128$) rispetto al placebo a due anni. Il farmaco ha soddisfatto anche l'endpoint secondario dello studio rappresentato dalla recidiva riducendo significativamente la proporzione di pazienti recidivanti dopo due anni con il 34% per il gruppo BID ($p = 0,0020$) e con il 45% per il gruppo TID ($p < 0,0001$) rispetto al placebo. Il GA ha ridotto del 29% ($p = 0,0097$) la proporzione di pazienti recidivanti rispetto al placebo per lo stesso periodo. Inoltre ha anche soddisfatto gli endpoint della risonanza magnetica in un gruppo di pazienti, dimostrando un effetto significativo sulle lesioni cerebrali. La riduzione delle nuove lesioni cerebrali è stata evidente già entro il primo anno di cura e si è prolungata per tutta la durata dello studio. Risultati rispetto al placebo dopo due anni:

- DMF ha ridotto il numero di lesioni iperintense in T2 nuove o di recente espansione (endpoint secondario) del 71% per il gruppo BID ($p < 0,0001$) e del 73% per il gruppo TID ($p < 0,0001$), mentre il GA ha generato una diminuzione del 54% ($p < 0,0001$).

- DMF ha ridotto il numero di lesioni nuove ipointense non attive in T1 (endpoint secondario) del 57% per il gruppo BID ($p < 0,0001$) e del 65% per il gruppo TID ($p < 0,0001$), mentre il GA ha generato una riduzione del 41% ($p = 0,0021$).
- DMF ha ridotto la probabilità di ulteriori lesioni gadolinio-captanti (Gd+, ed endpoint terziario) del 74% per il gruppo BID ($p < 0,0001$) e del 65% per il gruppo TID ($p = 0,0001$), mentre il GA ha generato una riduzione del 61% ($p = 0,0003$).

I risultati dello studio CONFIRM hanno anche dimostrato che MSF può ridurre il rischio di progressione confermata della disabilità di 12 settimane misurato dalla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale), del 21% per il gruppo BID ($p = 0,2536$) e del 24% per il gruppo TID ($p = 0,2041$) dopo due anni rispetto al placebo, mentre il GA ha ridotto il rischio di progressione confermata della disabilità del 7% ($p = 0,7036$).

Nello studio, entrambe i regimi posologici del farmaco hanno mostrato profili favorevoli di sicurezza e tollerabilità, che sono coerenti con quelli osservati nello studio DEFINE. Nel complesso, l'incidenza di eventi avversi, degli eventi avversi gravi e delle interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi è stata simile per tutti i gruppi studiati:

- Eventi avversi (placebo 92%; BG-12 BID 94%; BG-12 TID 92%; GA 87%)
- Eventi avversi gravi (placebo 22%; BG-12 BID 17%; BG-12 TID 16%; GA 17%)
- Interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi (placebo 10%; BG-12 BID 12%; BG-12 TID 12%; GA 10%)

Gli eventi avversi più comuni riferiti con incidenza crescente nei gruppi DMF sono stati rossori (placebo 4%; BG-12 BID 31%; BG-12 TID 24%; GA 2%) e sintomi gastrointestinali come diarrea (placebo 8%; BG-12 BID 13%; BG-12 TID 15%; GA 4%), nausea (placebo 8%; BG-12 BID 11%; BG-12 TID 15%; GA 4%) e dolori nella parte superiore dell'addome (placebo 5%; BG-12 BID 10%; BG-12 TID 10%; GA 1%). L'incidenza di questi eventi è diminuita sostanzialmente nei gruppi MSF dopo il primo mese. La recidiva è l'evento avverso

grave riportato con maggiore frequenza, nessuno altro evento è stato riportato da più di due pazienti per ogni gruppo. Il conteggio medio dei linfociti è diminuito durante il primo anno di trattamento e quindi si è stabilizzato, rimanendo entro i normali limiti durante l'intero periodo del trattamento. L'incidenza dei problemi epatici e renali è stata comparabile a quella degli altri gruppi di studio. L'incidenza delle infezioni gravi è stata bassa e simile per tutti i gruppi in studio; non si sono riscontrate infezioni opportunistiche. Nello studio CONFIRM, non ci sono stati casi di patologie di carattere maligno nei gruppi MSF, un caso nel gruppo placebo e quattro casi nel gruppo con GA. Di conseguenza è stata approvata dalla FDA e dall'EMA la terapia di prima linea per i pazienti con RRMS con DMF alla dose di 240 mg due volte al giorno ¹³. Tuttavia, nonostante si sono ottenuti dei risultati decenti nel controllo della componente infiammatoria, ma i tentativi di abbattere i processi degenerativi non hanno avuto un grande successo. Come discusso in precedenza, il DMF ha dimostrato di essere un attivatore dei meccanismi di risposta cellulare intrinseca allo stress ossidativo avente il potenziale di promuovere la sopravvivenza cellulare. Una buona parte dei pazienti ha mostrato stabilità del loro stato neurologico a fronte di una buona tollerabilità generale. I risultati del nostro studio sono in linea con i precedenti studi clinici di fase III, DEFINE e CONFIRM, che avevano già dimostrato l'efficacia del DMF nel ridurre il tasso di ARR e la progressione della malattia registrato mediante EDSS. Nella coorte il 13.8% dei pazienti ha sospeso il DMF, principalmente a causa dei sintomi gastrointestinali, come già evidenziato nello studio italiano ¹⁵. Abbiamo confermato il flushing come effetto collaterale più frequente, riscontrato nel 40.5% dei casi, in linea con l'incidenza del 45.5% valutata dal lavoro italiano. Abbiamo osservato come il flushing appariva costantemente nel sesso femminile e nei pazienti più giovani ^{15,16}. Una riduzione della conta linfocitaria si è presentata nel 29.7% dei pazienti, con un'incidenza superiore a quella registrata dallo studio di confronto (16.5%) ¹⁴. Le differenze in termini di età, numero dei pazienti della coorte studiata e durata della malattia potrebbero spiegarne la discordanza. Non è stato registrato un aumento

di patologie infettive nei casi di linfopenia. Durante il follow-up 9 pazienti (13.8%) hanno presentato una ricaduta clinica di malattia, correlata inversamente all'età, positivamente al punteggio EDSS iniziale e al numero di ricadute nell'anno precedente l'inizio del DMF. I dati di ARR, progressione della disabilità (3.07%) e risonanza magnetica (23%) sono coerenti con quelli presentati negli studi clinici ^{14, 15, 16}. Lo stato NEDA-3 è stato raggiunto nel 73.2% dei casi, sovrapponibile all'incidenza del 76% dello studio italiano ¹⁵.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONE

I risultati del nostro studio confermano la sicurezza e l'efficacia del Dimetilfumarato. Abbiamo accertato, in un contesto di pratica clinica reale, un impatto significativo sia sull'attività clinica che radiologica di malattia, riducendo il tasso annuale di recidive e il rischio di progressione delle disabilità. I pazienti con un punteggio EDSS basale più elevato e con peggiore stato neuroradiologico hanno mostrato un rischio superiore di non mantenere lo stadio NEDA-3 a 12 mesi. Tale valore è stato probabilmente sopravvalutato a causa del numero ridotto di pazienti e per l'elevata percentuale di pazienti clinicamente stabili prima dell'inizio della terapia. L'efficacia del Dimetilfumarato non è stata pienamente confrontata con altre terapie al momento disponibili, tuttavia rappresenta una importante risorsa nel trattamento della Sclerosi Multipla recidivante remittente.

BIBLIOGRAFIA

1. Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., Claudia F. Lucchinetti, M.D., and Peter A. Calabresi, M.D. “*Multiple Sclerosis*”. The New England journal of medicine vol. 378,2 (2018): 169-180
2. Kingwell E1, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Béland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. “*Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review*”. BMC Neurol. 2013 Sep26;13:128
3. Hamidi V1, Couto E1, Ringerike T1, Klemp M1. *A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis*”. J ClinMed Res. 2018 Feb;10(2):88-105.
4. Emmanuelle Waubant , Robyn Lucas, Ellen Mowry, Jennifer Graves, Tomas Olsson, Lars Alfredsson6 & Annette Langer-Gould. “*Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review.*” Annals of Clinical and Translational. Neurology 2019; 6(9): 1905–1922
5. Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). *Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy*. Cell journal, 19(1), 1–10.
6. Loma, I., & Heyman, R. (2011). *Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment*. Currentneuropharmacology, 9(3), 409–416
7. Gandhi, R., Laroni, A., & Weiner, H. L. (2010). *Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis*. Journal of neuroimmunology, 221(1-2), 7–14.
8. Wiendl, H., Meuth, S.G. *Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis*. Drugs 75, 947–977 (2015).
9. Jeffrey M.Gelfand. “*Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation*”. Handbook of ClinicalNeurology. Volume 122, 2014, pp. 269-290.
10. Current Strategies in the Treatment of Multiple Sclerosis. *The American Journal of Managed Care (AJMC)*. 2018

11. Diaz Montes G., Hupperts R., Fraussen J., Somers V. *Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies*. Autoimmunity Reviews. 2018, pp 1240-1250
12. Bompreszi R. *Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview*. Ther Adv Neurol Disord 2015. Vol.8(1), 20-30
13. Smoot K., Spinelli J K., Stuchiner TT., et al. *Three-year clinical outcomes of relapsing multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate in a United States community health center*. Multiple Sclerosis Journal 2018. Vol.24(7), 942-950
14. Alroughani R., Ahmed F. S., Behbegani R., Al-Hashel J., *Effectiveness and Safety of Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Real-World Evidence*. Neurol Ther 2017. 6:189-196
15. Mirabella M., Prosperini L., Lucchini M., et al. *Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: An Italian, Multicenter, Real-World Study*. CNS Drugs 2018. 32, 963-970
16. Sabin J., Urtiaga S., Pilo B., et al. *Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population*. Journal of Neurology 2020

